

Specifieke informatie neurogenetica

(Versie mei 2025)

Website links:

[Hoeveelheid patiëntenmateriaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Aicardi-Goutières syndroom

TREX1

Retinale vasculopathie met cerebrale leukodystrofie (RVCL), Aicardi-Goutières syndroom type 1 (AGS1) en Chilblain lupus type 1 (CHBL1)

OMIM: 192315 (RVCL), 225750 (AGS1) en 610448 (CHBL1)

Gen	Technieken (volgens methode veld aandoeningscodes Miracle)
TREX1	Sequentie analyse exon 2 (gehele coderende sequentie)

Procedure :

Voor alle aandoeningen wordt dezelfde procedure uitgevoerd. Voor de interpretatie van gevonden varianten is het van belang het klinisch beeld van de patiënt bij de aanvraag te vermelden. Voor Aicardi-Goutières syndroom en Chilblain lupus zijn nog andere genen bekend, maar mutatie analyse van die genen wordt niet door het LDGA uitgevoerd.

Detectie ratio:

RVCL: onbekend, is zeldzame aandoening.

AGS1: ~22%

CHBL1: onbekend, is zeldzame aandoening

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
TREX1	three prime repair exonuclease 1	3p21.31	RVCL: autosomaal dominant AGS1: autosomaal recessief of dominant CHBL1: autosomaal dominant	606609	NM_016381.3

Databases / links: http://chromium.lovd.nl/LOVD2/home.php?select_db=TREX1

Alternerende hemiplegie op kinderleeftijd 2 (AHC2)

Alternerende hemiplegie op kinderleeftijd 2 (AHC2)

Alternerende hemiplegie op kinderleeftijd (AHC) is een zeldzaam syndroom met een dominante overerving waarbij kinderen regelmatig tijdelijk een verlamming van één of van beide kanten van het lichaam krijgen. AHC2 (MIM 614820) wordt veroorzaakt door mutaties in het *ATP1A3* gen. Het *ATP1A3* gen is ook betrokken bij Rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) (MIM 128235) and Cerebellair ataxie pes cavus opticopathie en sensoneurale gehoor verlies (CAPOS) syndrome (MIM 601338).

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>ATP1A3</i>	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ TRANSPORTING, ALPHA-3 POLYPEPTIDE	19q13.2	Autosomaal Dominant	182350	NC_000019.9 , NM_152296.4

Procedure:

Bij bevestiging Alternerende hemiplegie op kinderleeftijd diagnose wordt standaard een exoomsequencing analyse voor het *ATP1A3* gen ingezet. *ATP1A3* is onderdeel van het genpanel verstandelijke beperking en/of congenitale afwijkingen waarvoor ook een exoomsequencing kan worden aangevraagd.

Gen	Aanvraagformulier	Technieken
<i>ATP1A3</i>	Moleculair genetisch onderzoek	Sequentie analyse van de coderende sequenties en flankerende intron sequenties van <i>ATP1A3</i> met behulp van exoomsequencing.
Genpanel Verstandelijke beperking en/of congenitale afwijkingen	Exoomsequencing	Sequentie analyse van de coderende sequenties en flankerende intron sequenties met behulp van exoomsequencing.

Detectie ratio Sanger sequencing: 85%¹

1) Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C, Sisodiya S, de Vries B, Goubau C, Weckhuysen S, Kemlink D, Scheffer I, Lesca G, Rabilloud M, Klich A, Ramirez-Camacho A, Ulate-Campos A, Campistol J, Giannotta M, Moutard ML, Doummar D, Hubsch-Bonneaud C, Jaffer F, Cross H, Gurrieri F, Tiziano D, Nevsimalova S, Nicole S, Neville B, van den Maagdenberg AM, Mikati M, Goldstein DB, Vavassori R, Arzimanoglou A, et al. Clinical profile of patients with *ATP1A3* mutations in alternating hemiplegia of childhood-a study of 155 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:123.

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)

OMIM: 125310

Gen	Technieken
NOTCH3	· Sequentie analyse van exon 2-23 (coderend voor het extracellulaire EGF-like repeat domein) inclusief intron/exon overgangen. · <i>MLPA (home made MLPA kit) (deze alleen op uitzonderlijk verzoek en in overleg voor research doeleinden)</i>

Procedure:

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose CADASIL wordt standaard sequentie analyse uitgevoerd van exon 2-23 (de overige exonen 24-33 van het NOTCH3 gen worden standaard NIET uitgevoerd).

Detectie ratio:

~ 20%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
NOTCH3	NOTCH3 protein	19p13.2-p13.1	Autosomaal dominant	600276	NT_011295.8, NM_000435.2

Databases / links:

chromium.liacs.nl/LOVD2/home.php?select_db=NOTCH3

CADASIL type 2/ CARASIL

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) type 2 en CARASIL

HTRA1 ref. sequentie NM_002775.5

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
HTRA1	HTRA Serine peptidase 1	10q26.13	Autosomaal dominant	616779	CADASIL type 2
			Autosomaal recessief	600142	CARASIL syndroom

Procedure:

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose CADASIL 2 of CARASIL wordt sequentie-analyse van het gehele gen uitgevoerd middels NGS. Dit gen is ook onderdeel van het genpanel CHA.

Cerebral angiopathies / adult-onset leukoencephalopathies (CHA)

Procedure :

Bij bevestiging diagnose CHA worden standaard zowel de sequentie analyse van de gehele coderende regio inclusief intron/exon overgangen als CNV analyse voor de detectie van deleties en duplicaties met NGS voor het genpanel uitgevoerd.

Bij bekend mutatie onderzoek wordt er alleen naar de in de familie voorkomende pathogene mutatie gekeken met Sanger sequencing.

Gene	Ref seq (cDNA) (gene)	OMIM Disorder	OMIM	Inheritance
APP	NM_00484.3	104760 Cerebral amyloid angiopathy, app-related (HCHWA dutch type)	605714 AD	
HTRA1	NM_002775.4	602194 CARASIL CADASIL2	600142 AR 616779 AD	
NOTCH3	NM_000435.2	600276 CADASIL1	125310 AD	
TREX1	NM_016381.3	606609 Vasculopathy, retinal, with cerebral leukodystrophy; RVCL	192315 AD	
ABCD1	NM_000033.3	300371 Adrenoleukodystrophy	300100 XLR	
AUH	NM_001698.2	600529 3-methylglutaconic aciduria, type i; MGCA1	250950 AR	
CBS	NM_000071.2	613381 Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency	236200 AR	
CCM2	NM_031443.4	607929 Cerebral Cavernous Malformations 2	603284 AD	
CLCN2	NM_004366.5	600570 Leukoencephalopathy with ataxia; LKPAT	615651 AR	
COL4A1	NM_001845.4	120130 Brain small vessel disease with or without ocular anomalies; BSVD Angiopathy, hereditary, with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps; HANAC, cerebral small vessel disease	607595 AD 611773 AD	
COL4A2	NM_001846.2	120090 Porencephaly 2; POREN2, cerebral small vessel disease	614483 AD	
CSF1R	NM_005211.3	164770 Leukoencephalopathy, hereditary diffuse, with spheroids; HDLS	221820 AD	
CST3	NM_000099.3	604312 Cerebral amyloid angiopathy, cst3-related (HCHWA icelandic type)	105150 AD	

CTSA	NM_000308.2	Cathepsin a-related arteriopathy with strokes and 613111 leukoencephalopathy (CARASAL)	256540 AD
CYP27A1	NM_000784.3	606530 Cerebrotendinous xanthomatosis; CTX	213700 AR
DARS2	NM_018122.4	Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord 610956 involvement and lactate elevation; LBSL	611105 AR
GBE1	NM_000158.3	607839 Polyglucosan body neuropathy, adult form; APBN	263570 AR
GFAP	NM_002055.4	137780 Alexander disease; ALXDRD	203450 AD
GLA	NM_000169.2	300644 Fabry disease	XL (Dom? 301500)
GSN	NM_000177.4	137350 Amyloidosis, finnish type	105120 AD
ITM2B	NM_021999.4	Cerebral amyloid angiopathy, ITM2B-related, 1 (dementia, familial British) 603904 Cerebral amyloid angiopathy, ITM2B-related, 2 (dementia, familial Danish)	176500 AD 117300 AD
KRIT1	NM_194456.1	604214 Cerebral Cavernous Malformations 1	116860 AD
LMNB1	NM_005573.3	Leukodystrophy, demyelinating, adult-onset, 150340 autosomal dominant; ADLD	169500 AD
MMACHC	NM_015506.2	609831 Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type	277400 AR
PDCD10	NM_145860.2	609118 Cerebral Cavernous Malformations 3	603285 AD
TREM2	NM_018965.3	Polycystic lipomembranous osteodysplasia with 605086 sclerosing leukoencephalopathy; PLOSL	221770 AR
TTR	NM_000371.3	176300 Amyloidosis, hereditary, transthyretin-related	105210 AD
TYMP	NM_001953.5	Mitochondrial dna depletion syndrome 1 (mngie type); 131222 MTDPS1	603041 AR
TYROBP	NM_003332.3	Polycystic lipomembranous osteodysplasia with 604142 sclerosing leukoencephalopathy; PLOSL	221770 AR

Zie ook het uitgebreidere genpanel Hersenvaatziektes en beroertes gebaseerd op exoomsequencing.

Dentatorubro-Pallidoluysische Atrofie (DRPLA)

Dentatorubro-Pallidoluysische Atrofie (DRPLA)

OMIM: 125370

Gen	Technieken
ATN1	Bepaling van het aantal CAG repeats in exon 5 d.m.v. PCR.

Procedure:

Met deze techniek kan worden aangetoond of er een verlengde CAG repeat in het ATN1 gen aanwezig is:

Normale range: 6 t/m 35 CAG repeats.

DRPLA range: 48 of meer CAG repeats.

Repeat marges voor deze test:

t/m 45 repeats: ± 1 repeat.

>45 repeats: ± 2 repeats.

Indien geen verlengde repeat wordt gevonden is er ook diagnostiek mogelijk van het HTT gen (ziekte van Huntington) en het JPH3 gen (Huntington disease-like 2), zie website voor specifieke informatie over die diagnostiek.

Detectie ratio:

Heel zeldzaam bij patiënten van Kaukasische afkomst, komt voornamelijk voor bij patiënten van Japanse afkomst.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
ATN1	Atrophin 1	12p13.31	Autosomaal dominant	607462	N.v.t., het aantal aangetoonde repeats wordt gerapporteerd

Episodische ataxie

Episodische ataxie

Episodische ataxie is een type ataxie dat tot de groep van erfelijke aandoeningen van het centrale zenuwstelsel behoort en wordt klinisch gekenmerkt door ataxieaanvallen met een duidelijk begin en einde. Episodische ataxie kan het gevolg zijn van genetische defecten die leiden tot beschadiging van specifieke zenuwvezels die boodschappen van en naar de hersenen vervoeren om de bewegingen van het lichaam te regelen. Er zijn op dit moment acht erkende episodische ataxiesyndromen, genummerd van 1-8, naast late-onset episodische ataxie. Voor EA1, EA2, EA5, en EA6 zijn de genen bekend.

OMIM	Aandoening	Gen
160120	Episodic ataxia/myokymia syndrome	<i>KCNA1</i>
601011	Episodic ataxia, type 2	<i>CACNA1A</i>
613855	Episodic ataxia, type 5	<i>CACNB4</i>
612656	Episodic ataxia, type 6	<i>SLC1A3</i>

Zie ook het uitgebreider genpanel voor [bewegingsstoornissen](#) gebaseerd op exoombrede analyse

Procedure :

Bij bevestiging diagnose Episodische Ataxie worden standaard zowel de sequentie analyse van de gehele coderende regio inclusief intron/exon overgangen als CNV analyse voor de detectie van deleties en duplicaties met NGS voor het genpanel uitgevoerd.

Bij bekend mutatie onderzoek wordt er alleen naar de in de familie voorkomende pathogene mutatie gekeken met Sanger sequencing of MLPA.

Detectie ratio:

~10%

Aandoening	Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
EA1	<i>KCNA1</i>	Potassium channel, voltage-gated, shaker-related subfamily, member 1	12p13.32	Autosomaal Dominant	160120	NM_000217.2
EA2	<i>CACNA1A</i>	Calcium Channel, Voltage-dependant, P/Q type, Alpha-1 subunit	19p13	Autosomaal Dominant	601011	NT_011295.10, NM000068.2
EA5	<i>CACNB4</i>	Calcium channel, voltage-dependent, beta-4 subunit	2q23.3	Autosomaal Dominant	613855	NM_000726.4
EA6	<i>SLC1A3</i>	Solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member3	5p13.2	Autosomaal Dominant	612656	NM_004172.4

Databases / links:

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/CACNA1A>

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/KCNA1>

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/CACNB4>

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/SLC1A3>

Hersenbloedingen, erfelijke (HCHWA-D)

HCHWA-D (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis Dutch type)

OMIM: 609065

Gen	Technieken
APP	Sequentie analyse van exon 17 inclusief intron/exon overgangen.

Procedure:

Voor deze diagnostiek wordt specifiek getest op de aan- of afwezigheid van de mutatie die HCHWA-D veroorzaakt: c.2077G>C, p.Glu693Gln. Er zijn ook andere mutaties in het APP gen beschreven, die veroorzaken andere vormen van erfelijke hersenbloedingen en/of ziekte van Alzheimer. Hier wordt niet voor getest, maar andere mutaties in exon 17, waaronder de "Vlaamse" mutatie c.2075C>G, p.Ala692Gly, worden wel gedetecteerd met deze techniek.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
APP	Amyloid Beta A4 Precursor Protein	21q21.3	Autosomaal dominant	104760	NM_000484.3, NC_000021.8

Huntington (HD), ziekte van

Ziekte van Huntington

OMIM: 143100

Gen	Technieken
HTT	Bepaling van het aantal CAG repeats in exon 1 d.m.v. PCR.

Procedure:

Met deze techniek kan worden aangetoond of er een verlengde CAG repeat in het HTT gen aanwezig is:

Normale range : 9 t/m 26 CAG repeats.

Intermediaire range: 27 t/m 35 CAG repeats.

Huntington range : 36 of meer CAG repeats, repeats van 36 t/m 39 CAG repeats behoren tot de range van gereduceerde penetrantie.

Repeat marges voor deze test:

t/m 45 repeats: ± 1 repeat.

>45 repeats: ± 2 repeats.

Indien geen verlengde repeat wordt gevonden is er ook diagnostiek mogelijk van het JPH3 gen (Huntington disease-like 2) en het ATN1 gen (Dentatorubro-Pallidoluysische Atrofie (DRPLA)), zie website voor specifieke informatie over die diagnostiek.

Voor prenatale diagnostiek wordt dezelfde techniek gebruikt, in overleg is het uitvoeren van een exclusietest ook mogelijk hierbij.

Detectie ratio:

~50%, hoger bij sterke klinische verdenking en bij positieve familiegeschiedenis.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
HTT	Huntingtin	4p16.3	Autosomaal dominant	613004	N.v.t., het aantal aangetoonde repeats CAG repeats wordt gerapporteerd

Huntington, disease-like 2 (HDL2)

Huntington disease-like 2 (HDL2)

OMIM: 606438

Gen	Technieken
JPH3	Bepaling van het aantal CTG repeats in exon 2A d.m.v. PCR en fragment analyse.

Procedure:

Met deze techniek kan worden aangetoond of er een verlengde CTG repeat in het JPH3 gen aanwezig is:

Normale range: 6 t/m 28 CTG repeats.

Huntington disease-like 2: 41 of meer CTG repeats.

Repeat marges voor deze test:

t/m 45 repeats: ± 1 repeat.

>45 repeats: ± 2 repeats.

Indien geen verlengde repeat wordt gevonden is er ook diagnostiek mogelijk van het HTT gen (ziekte van Huntington) en het ATN1 gen (Dentatorubro-Pallidoluysische Atrofie (DRPLA)), zie website voor specifieke informatie over die diagnostiek.

Detectie ratio:

Heel zeldzaam bij patiënten van Kaukasische afkomst, komt voornamelijk voor bij patiënten van Afrikaanse afkomst.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
JPH3	Junctophilin 3	16q24.2	Autosomaal dominant	605268	N.v.t., het aantal aangetoonde repeats wordt gerapporteerd

Hyperekplexia (familiaire Startle disease)

Hyperekplexia (familiaire Startle disease)

OMIM: 149400, 614619 en 614618

Gen	Technieken
GLRA1	1. Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen 2. MLPA exon 1 t/m 9 (MRC Holland P274)
GLRB	1. Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) inclusief intron/exon overgangen 2. MLPA exon 1 t/m 10 (MRC Holland P274)
SLC6A5	1. Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 16) inclusief intron/exon overgangen 2. MLPA SLC6A5 exon 1 t/m 16 (MRC Holland P274)

Procedure:

Bij aanvraag bevestiging diagnose Hyperekplexia worden drie genen tegelijk onderzocht tenzij anders is aangegeven.

De MLPA wordt standaard en voor drie genen tegelijkertijd (één kit) uitgevoerd.

Detectie ratio:

GLRA1: 24% (n=131) clinically heterogeneous group

GLRB: 7% (n=54) clinically heterogeneous group

SLC6A5: 10% (n=60) clinically heterogeneous group

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
GLRA1	alpha-1 subunit of the glycine receptor, a ligand-gated chloride channel	5q32	Autosomaal dominant, Autosomaal recessief	138491	NT_034779.2; NM_000171.3

GLRB	beta subunit of the glycine receptor, a ligand-gated chloride channel	4q31.3	Autosomaal recessief	138492	NC_000004.10; NM_000824.4
SLC6A5	presynaptic glycine transporter	11p15.2-p15.1	Autosomaal recessief	604159	NT_009237.17; NM_004211.3

Databases / links:

portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=GLRA1

portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=GLRB

portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=SLC6A5

Neuronale Ceroid Lipofuscinose (NCL)

Neuronale Ceroid Lipofuscinose (NCL)

OMIM: 256730, 204500, 204200, 606725, 607837, 600143

Gen	Aandoening
<i>PPT1</i> (<i>CLN1</i>)	NCL 1/ infantiel-adulte Neuronale Ceroid Lipofuscinose
<i>TPP1</i> (<i>CLN2</i>)	NCL 2/ laat infantiele Neuronale Ceroid Lipofuscinose (ziekte van Jansky-Bielchowsky)
<i>CLN3</i>	NCL 3/ juveniele Neuronale Ceroid Lipofuscinose (ziekte van Batten-Spielmeyer-Vogt)
<i>CLN6</i>	NCL 6/ laat infantiele Neuronale Ceroid Lipofuscinose (Kufs type)
<i>CLN8</i>	NCL 8/ laat infantiele Neuronale Ceroid Lipofuscinose (Turkish variant or Northern Northernepilepsie/ EPMR (progressive epilepsy with mental retardation)

Procedure: Afhankelijk van het fenotype en laboratoriumbevindingen (onderzoek naar activiteit van lysosomale enzymen palmitoylproteïnethioesterase I of tripeptidyl-peptidase I) wordt er voor een specifiek type(meestal 3, 1 of 2) analyse van het bijbehorende gen aangevraagd bij de index patiënt. Analyse van CLN6 en 8 wordt meestal pas ingezet als er in de andere genen geen pathogene variant is gevonden. Indien er 2 pathogene varianten gevonden worden kan dragerschapsonderzoek bij ouders en andere familieleden aangeboden worden. Daarna kan er, indien gewenst, ook prenataal onderzoek aangeboden worden.

NB voor NCL3 (*CLN3*) is de deletie van exon 7+8 (1 kb deletie) de meest voorkomende pathogene variant. Daarnaast worden er ook incidenteel andere, meerdere exon deleties gezien.

Wanneer het type NCL onduidelijk is kan ook een gen panel analyse voor alle bovengenoemde genen worden ingezet.

Gen	Technieken
<i>PPT1</i> (<i>CLN1</i>)	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen
<i>TPP1</i> (<i>CLN2</i>)	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 13) inclusief intron-exon overgangen

<i>CLN3</i>	PCR van de 1 kb deletie (exon 7+8) en Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 15) inclusief intron/exon overgangen
<i>CLN6</i>	Sequentie analyse van vrijwel de gehele coderende regio (exon 2 t/m 7) inclusief intron/exon overgangen
<i>CLN8</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 en 3) inclusief intron/exon overgangen

NB Er een MLPA test beschikbaar (MRC Holland P470) waarin alle genen zijn opgenomen

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>PPT1</i> (<i>CLN1</i>)	PPT1	1p32	Autosomaal recessief	# 256730	NM_000310.3
<i>TPP1</i> (<i>CLN2</i>)	TPP1	11p15.5	Autosomaal recessief	#204500	NM_000391.3
<i>CLN3</i>		16p12.1	Autosomaal recessief	# 204200	NC_000016.9; NM_001042432.1
<i>CLN6</i>		15q21- q23	Autosomaal recessief	# 606725	NT_010194.16; NM_017882.2
<i>CLN8</i>	Mitochondrial ATP synthase subunit C	8p23	Autosomaal recessief	#607837, 600143	NT_023736.15; NM_O18941.3

Detectie ratio:

NCL 1: 58% (n=19)

NCL 2: 58% (n= 36)

NCL 3 : 37% (n=98) Note: in 2 patients only one mutation was detected.

NCL 6 en NCL 8 : onvoldoende data om dit te bepalen

Databases / links:

www.ucl.ac.uk/ncl/

Migraine, familiale hemiplegische (FHM)

Familiaire Hemiplegische Migraine (FHM)

Familiaire Hemiplegische Migraine (FHM) is een autosomaal dominant subtype van migraine met aura gekarakteriseerd door eenzijdig krachtverlies tijdens de aanvallen en waarbij tenminste één ander familielid vergelijkbare aanvallen vertoont. FHM wordt veroorzaakt door mutaties in het CACNA1A gen

(FHM1), ATP1A2 gen (FHM2) , het SCN1A gen (FHM3) of het PRRT2 gen.

OMIM: 141500 (FHM1), 602481 (FHM2), 609634 (FHM3) of 614386 (PRRT2)

Gen	Technieken
CACNA1A	•Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 47) inclusief intron/exon overgangen. •CNV analyse voor alle exonen van het CACNA1A gen. •MLPA voor alle exonen van het CACNA1A en het ATP1A2 gen (MRC-Holland kit P279-B3 en P348-B1) voor de detectie van deleties en duplicaties.
ATP1A2	•Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 23) inclusief intron/exon overgangen. •CNV analyse voor alle exonen van het ATP1A2 gen. •MLPA exon 1 t/m 23 (MRC-Holland kit P348-B1) voor de detectie van deleties en duplicaties.
SCN1A	•Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 26) inclusief intron/exon overgangen. •CNV analyse voor alle exonen van het SCN1A gen. •MLPA exon 1 t/m 26 (MRC-Holland kit P137-B3) voor de detectie van deleties en duplicaties.
PRRT2	•Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 4) inclusief intron/exon overgangen. •CNV analyse voor alle exonen van het PRRT2 gen.

Vanaf 1-05-2020 wordt genpanel analyse aangeboden voor Migraine mbv NGS

Procedure :Bij bevestiging diagnose (Familiaire) Hemiplegische Migraine worden standaard de 4 genen tegelijk ingezet met NGS, tenzij anders aangevraagd. Per gen wordt standaard zowel sequentie analyse als CNV of MLPA analyse uitgevoerd.

CNV-analyse wordt verricht op short-read (next generation) inherited disease panel sequencing data, gebaseerd op de vergelijking van de relatieve sequentiediepte ten opzichte van referentie data. Met deze techniek kunnen,

afhankelijk van de coverage binnen de capture regio's, deleties of duplicaties met een ondergrens van één tot enkele exonen aangetoond worden.

Bij bekend mutatie onderzoek wordt alleen in de familie voorkomende pathogene variant onderzocht.

Detectie ratio:~10%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
CACNA1A	Calcium Channel, Voltage-dependant, P/Q type, Alpha-1 subunit	19p13	Autosomaal Dominant	601011	NT_011295.10, NM000068.2=NM_001127221.1(LRG_7)
ATP1A2	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ TRANSPORTING, ALPHA-2 POLYPEPTIDE	1q21-q23	Autosomaal Dominant	182340	NG_008014.1 (LRG_6), NM_000702.2
SCN1A	SODIUM CHANNEL, NEURONAL TYPE I, ALPHA SUBUNIT	2q24.3	Autosomaal Dominant	182389	NG_011906.1, NM_001165963.2
PRRT2	PROLINE-RICH TRANSMEMBRANE PROTEIN 2	16p11.2	Autosomaal Dominant	614386	NG_032039.1, NM_145239.2

Databases / links:

Alle genen: HGMD: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/CACNA1A>

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/ATP1A2>

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/SCN1A>

Myoclonie dystonie

Myoclonie dystonie

OMIM: 159900

Gen	Technieken
SGCE	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exons 1-12) inclusief intron/exon overgangen - MLPA exons 1-12 (MRC-Holland kit P099-C2)

Procedure :

Bij aanvraag bevestiging/uitsluiting klinische diagnose Myoclonie dystonie wordt standaard sequentie analyse en MLPA uitgevoerd.

Detectie ratio: Ongeveer 5% in klinisch heterogene groep

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
SGCE	Sarcoglycan epsilon	7q21	Autosomaal dominant	604149	NC_000007.13; NM_001099401.1

Databases / links:

http://www.dmd.nl/nmdb/home.php?select_db=SGCE

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SGCE>

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/SGCE>

Retinale vasculopathie met cerebrale leukodystrofie (RVCL)

TREX1

Retinale vasculopathie met cerebrale leukodystrofie (RVCL), Aicardi-Goutières syndroom type 1 (AGS1) en Chilblain lupus type 1 (CHBL1)

OMIM: 192315 (RVCL), 225750 (AGS1) en 610448 (CHBL1)

Gen	Technieken (volgens methode veld aandoeningscodes Miracle)
TREX1	Sequentie analyse exon 2 (gehele coderende sequentie)

Procedure : Voor alle aandoeningen wordt dezelfde procedure uitgevoerd. Voor de interpretatie van gevonden varianten is het van belang het klinisch beeld van de patiënt bij de aanvraag te vermelden. Voor Aicardi-Goutières syndroom en Chilblain lupus zijn nog andere genen bekend, maar mutatie analyse van die genen wordt niet door het LDGA uitgevoerd.

Detectie ratio:

RVCL: onbekend, is zeldzame aandoening.

AGS1: ~22%

CHBL1: onbekend, is zeldzame aandoening

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
TREX1	three prime repair exonuclease 1	3p21.31	RVCL: autosomaal dominant AGS1: autosomaal recessief of dominant CHBL1: autosomaal dominant	606609	NM_016381.3

Databases / links:

http://chromium.lovd.nl/LOVD2/home.php?select_db=TREX1

POLYGLUTAMINE REPEAT AANDOENINGEN (POLYQ)

Zie voor de ziekte van Huntington (HD) en Huntington disease-like 2 (HDL2) de informatie eerder in dit document.

Het aantal repeats wordt vastgesteld in 2 multiplex reacties. Het betreft allemaal autosomaal dominant overervende aandoeningen.

Gen	Referentie sequentie	Ziekte + OMIM nummer	CAG repeat in exon	Normale range	Ziekteveroorzakend aantal repeats
ATN1	NM_001007026.2	Dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA) 125370	1	3-38 repeats	36-121 repeats
TBP	NM_003194.5	Spinocerebellar ataxia (SCA) 17 607136	5	25-43 repeats	45-63 repeats
ATXN1	NM_000332.3	spinocerebellar ataxia (SCA) 1 164400	8	6-36 repeats	41-83 repeats
ATXN2	NM_002973.3	spinocerebellar ataxia (SCA) 2 183090	1	14-32 repeats	34-77 repeats
ATXN3	NM_004993.6	Machado-Joseph disease 109150	10	12-40 repeats	62-86 repeats
ATXN7	NM_000333.3	spinocerebellar ataxia (SCA) 7 164500	3	7-18 repeats	38-200 repeats *)
CACNA1A	NM_023025.3	spinocerebellar ataxia (SCA) 6 183086	49a	4-18	21-30